



**SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA**

JC549 U.S. PTO
09/198427



11/24/98

3
5/14/99

Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

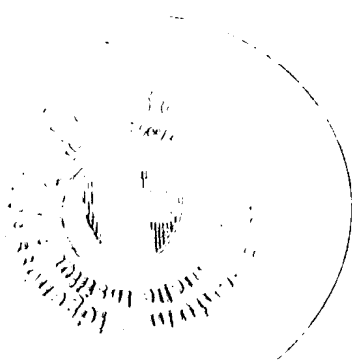
Gli uniti documenti sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, - 8. Okt. 1998

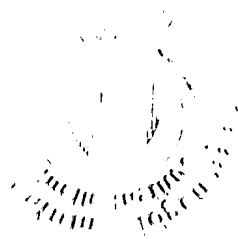
Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti

U. Kohler



11 de 19 Propriedade Intelectual
Licitudo



Patentgesuch Nr. 1997 2739/97

HINTERLEGUNGSBESCHEINIGUNG (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:

Verfahren zur Herstellung von einem Aminoalkohol.

Patentbewerber:

Lonza AG, Gampel/Wallis. Geschäftsleitung

4002 Basel

Anmeldedatum: 27.11.1997

Voraussichtliche Klassen: C07C

Unveränderliches Exemplar
Exemplaire Invariable
Esemplare Immutabile

23.10.87

L.P. 1768, Schweiz

-

Erstanmeldung

Patentgesuch Nr.

vom

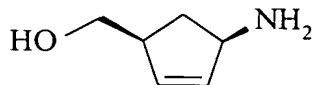
LONZA AG

Gampel / Wallis

(Geschäftsleitung: Basel)

Verfahren zur Herstellung von einem Aminoalkohol

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten der Formel



I

5

(1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten der Formel I ist ein wichtiges Zwischenprodukt zur Herstellung von carbocyclischen Nukleosiden wie z. B. Carbovir® (Campbell et al., J. Org. Chem. 1995, 60, 4602 - 4616).

- 10 Ein Verfahren zur Herstellung von (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten ist beispielsweise von Campbell et al. (ibid) und von Park K. H. & Rapoport H. (J. Org. Chem. 1994, 59, 394 - 399) beschrieben.

Bei diesem Verfahren dient als Edukt entweder D-glucon- δ -lacton oder D-Serin, wobei ca. 15 Synthesestufen bis zur Bildung von (1R,4S)-N-tert-Butoxycarbonyl-4-hydroxymethyl-2-cyclopenten, welches dann zum (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten deprotektioniert wird, notwendig sind.

- 15

Diese beiden Verfahren sind kostspielig, umständlich und grosstechnisch nicht gangbar.

Die WO 93/17020 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von (1R,4S)-1-Amino-4-

- 20 (hydroxymethyl)-2-cyclopenten, wobei (1R,4S)-4-Amino-2-cyclopenten-1-carbonsäure mit Lithiumaluminiumhydrid ins gewünschte Produkt reduziert wird.

Nachteilig bei diesem Verfahren ist zum einen, dass auch die Doppelbindung des Cyclopentenringes reduziert wird, die schlechte Handhabbarkeit von Lithiumaluminiumhydrid und zum anderen, dass es zu kostspielig ist.

25

Taylor S. J. et al. (Tetrahedron: Asymmetry Vol. 4, No. 6, 1993, 1117 - 1128) beschreiben ein Verfahren zur Herstellung von (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten ausgehend von (\pm)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on als Edukt. Dabei wird das Edukt mittels Mikroorganismen der Spezies *Pseudomonas solanacearum* oder *Pseudomonas fluorescens* in (1R,4S)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on überführt, welches dann mit Di-

- 30

tert-butylidicarbonat in das (1R,4S)-N-tert-butoxycarbonyl-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on umgesetzt wird und letzteres mit Natriumborhydrid und Trifluoressigsäure ins gewünschte Produkt reduziert wird.

Dieses Verfahren ist viel zu kostspielig.

5

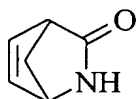
Desweiteren beschreiben Martinez et al. (J. Org. Chem. 1996, 61, 7963 - 7966) eine 10stufige Synthese von (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten ausgehend von Dialkylmalonsäurediethylester. Auch dieses Verfahren hat den Nachteil, dass es umständlich und grosstechnisch nicht gangbar ist.

10

Bekannt ist auch, dass man N-substituierte-(±)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-one, welche einen elektronenanziehenden Substituenten tragen mit einem Metallhydrid zu den entsprechenden N-substituierten Aminoalkoholen reduzieren kann (Katagiri et al., Tetrahedron Letters, 1989, 30, 1645 - 1648; Taylor et al., ibid).

15

Im Gegensatz dazu ist bekannt, dass unsubstituiertes (±)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on der Formel



II

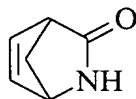
20

mit Lithiumaluminiumhydrid zu (±)-2-Azabicyclo[2.2.2]octen reduziert wird (Malpass & Tweedle, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1977, 874 - 884) und dass die direkte Reduktion von (±)-2-Azabicyclo[2.2.2]hept-5-en-3-on zum entsprechenden Aminoalkohol bislang als nicht möglich galt (Katagiri et al., ibid; Taylor et al., ibid).

25

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war ein einfaches und kostengünstiges Verfahren zur Herstellung von (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten zur Verfügung zu stellen.

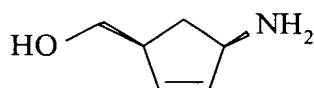
Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass wenn man (\pm)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on der Formel



II

5

mit einem Metallborhydrid umgesetzt, das gewünschte Produkt der Formel



I

10 auf einfache Weise erhält.

Das Edukt das (\pm)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on kann gemäss der EP-A 0 508 352 hergestellt werden.

15 Als Metallborhydride können Alkalimetall- oder Erdalkalimetallborhydride verwendet werden. Als Alkalimetallborhydrid kann NaBH_4 , LiBH_4 und KBH_4 und als Erdalkalimetallborhydrid kann $\text{Mg}(\text{BH}_4)_2$ und $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ verwendet werden. Vorzugsweise wird LiBH_4 oder NaBH_4 mit Lithiumsalzzusätzen, insbesondere LiBH_4 , verwendet. Als
20 Lithiumsalze können LiCl , LiBr , LiF , Li_2SO_4 , LiHSO_4 , Li_2CO_3 und LiHCO_3 verwendet werden.

Zweckmässig wird die Umsetzung unter Inertgasatmosphäre wie beispielsweise unter Argon- oder Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

25 Die Umsetzung kann bei einer Temperatur von 20 bis 200 °C, vorzugsweise bei einer Temperatur von 60 bis 150 °C, durchgeführt werden.

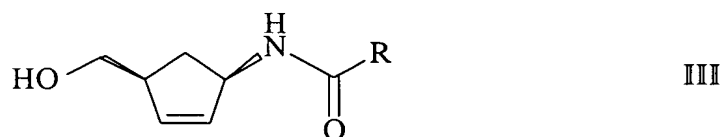
Als Lösungsmittel sind aprotische organische Lösungsmittel geeignet. Als aprotische organische Lösungsmittel können Ether oder Glykoether wie beispielsweise Diethylether, Dibutylether, Ethylmethylether, Diisopropylether, tert-Butylmethylether, Anisol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glyme oder Diglyme eingesetzt werden. Vorzugsweise wird Dioxan oder

5

Tetrahydrofuran als Lösungsmittel eingesetzt.

Ein weiterer Bestandteil der vorliegenden Erfindung ist die Weiterumsetzung, die Acylierung, des (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopentens zu einem (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopentenderivat der allgemeinen Formel

10



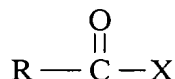
Der Rest R bedeutet C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Aryl oder Aryloxy.

- 15 C₁₋₄-Alkyl kann substituiert oder unsubstituiert sein. Unter substituiertem C₁₋₄-Alkyl wird im folgenden mit einem Halogenatom substituiertes C₁₋₄-Alkyl verstanden. Als Halogenatom kann F, Cl, Br oder J angewendet werden. Beispiele für C₁₋₄-Alkyl sind Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Isopropyl, Chlormethyl, Brommethyl, Dichlormethyl, Dibrommethyl. Vorzugsweise wird als C₁₋₄-Alkyl Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isobutyl oder
- 20 Chlormethyl verwendet.

Als C₁₋₄-Alkoxy kann beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, tert. Butoxy oder Isobutoxy verwendet werden. Vorzugsweise wird als C₁₋₄-Alkoxy tert. Butoxy verwendet.

- 25 Als Aryl kann beispielsweise Phenyl oder Benzyl, substituiert oder unsubstituiert, verwendet werden. Als Aryloxy kann beispielsweise Benzyloxy oder Phenoxy, substituiert oder unsubstituiert, verwendet werden.

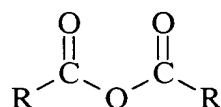
Die Acylierung kann mit einem Carbonsäurehalogenid der allgemeinen Formel



IV

worin X ein Halogenatom bedeutet und R die genannte Bedeutung hat oder mit einem

5 Carbonsäureanhydrid der allgemeinen Formel



V

worin R die genannte Bedeutung hat, durchgeführt werden.

10

Als Halogenatom X können F, Cl, Br oder I verwendet werden. Vorzugsweise wird Cl oder F verwendet.

Beispiele für Carbonsäurehalogene sind: Acetylchlorid, Chloracetylchlorid, Buttersäure-
 15 chlorid, Isobuttersäurechlorid, Phenyllessigsäurechlorid, Chlorameisensäurebenzylester (Cbz-Cl), Propionsäurechlorid, Benzoylchlorid, Chlorameisensäurealkylester oder tert-Butyloxy-carbonylfluorid. Beispiele für Carbonsäureanhydride sind: tert-Butoxycarbonylanhydrid, Buttersäureanhydrid, Essigsäureanhydrid oder Propionsäureanhydrid. Vorzugsweise wird die
 20 Acylierung mit einem Carbonsäureanhydrid, insbesondere mit tert-Butoxycarbonylanhydrid durchgeführt.

Die Acylierung kann ohne Lösungsmittel oder mit einem aprotischen organischen
 Lösungsmittel durchgeführt werden. Zweckmässig wird die Acylierung in einem aprotischen
 organischen Lösungsmittel durchgeführt. Als aprotisches organisches Lösungsmittel sind
 25 beispielsweise Pyridin, Acetonitril, Dimethylformamid, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Methylenchlorid, N-Methylpyrrolidon, Triethylamin, Chloroform, Essigsäureethylester, Essigsäureanhydrid bzw. Mischungen von diesen geeignet.

Zweckmässig wird die Acylierung bei einer Temperatur von -20 bis 100 °C, vorzugsweise von 0 bis 80 °C, durchgeführt.

5

Beispiel 1:**Herstellung von cis-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten**

Eine Suspension von (±)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on (10,00 g, 91,6 mmol) und
10 Lithiumborhydrid (4,00 g, 183,7 mmol) in trockenem Dioxan (100 ml) wurde unter
Inertgasatmosphäre (Argon) 4 h bei 110 °C unter Rückflusstemperatur erhitzt. Nach dieser
Zeit waren ca. 20 - 25 % des Eduktes zum Produkt umgesetzt (GC-Analyse mit internem
Standard Benzophenon nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches; Aufarbeitung: 0,05 ml
des Reaktionsgemisches wurden mit 0,1 ml 1M HCl gequenchet und direkt im Anschluss mit
15 0,2 ml 1M NaOH basisch gestellt).

Der Strukturnachweis des Produktes erfolgte durch H-NMR, GC und GC-MS.

20 **Beispiel 2:****Herstellung von (1R,4S)-N-BOC-1-amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten**

(BOC = tert-Butoxycarbonyl)

75 g einer Lösung von cis-1-Amino-4-hydroxymethyl-2-cyclopenten wurde mit 30 %igen
25 NaOH auf pH 8 gestellt und mit 6 g NaHCO₃ versetzt. Das Gemisch wurde auf 52 °C
erwärmt. Unter guter Rührung wurde dazu 60 ml Diisopropylether zugegeben und dann
während 2 h eine Lösung von 11,12 g BOC-Anhydrid in 18,2 ml Diisopropylether zudosiert.
Die Mischung wurde über Celite filtriert und die Phasen getrennt. Die Wasserphase wurde mit
65 ml Diisopropylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 45 ml
30 Wasser gewaschen, dann auf 37,5 g eingedampft und auf 50 °C erwärmt. Zu der Lösung
wurde 31 ml n-Hexan zutropft. Nach langsamer Kühlung auf 0 °C (2 h), wurde die

Titelverbindung filtriert, mit 12 ml n-Hexan / Diisopropylether 1/1 gewaschen und getrocknet. Man erhielt 6,75 g Produkt. Die Ausbeute betrug 71 %.

5 Beispiel 3:

Herstellung von (1R,4S)-N-acetyl-1-amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten

25 g cis-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten-hydrochlorid wurden in 182 ml Essigsäureanhydrid gelöst und bei 0 °C mit einer Lösung von 18,25 Triethylamin in 60 ml
10 Essigsäureanhydrid versetzt. Die Mischung wurde bei 80 °C 3 h gerührt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Triethylaminhydrochlorid wurde abfiltriert und mit 120 ml n-Hexan gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde mit 300 ml Toluol versetzt und bei Raumtemperatur in Gegenwart von 5,2 g Aktivkohle und 13 g Celite 20 Min. gerührt. Nach Filtration und Waschen des Filterkuchens (3mal 40 ml Toluol), wurde das
15 Lösungsmittel vollständig eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 180 ml Methanol und 15,5 g K₂CO₃ versetzt und bei Raumtemperatur 10 h gerührt. Die Suspension wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde in 750 ml Isopropylacetat suspendiert und in Gegenwart von 0,5 g Aktivkohle auf Rückfluss 1,5 h abgekocht. Nach der Aktivkohle-Filtration (70 - 80 °C) wurde das Filtrat über Nacht bei 0 °C gekühlt. Die Titelverbindung
20 wurde filtriert, mit 80 ml kalten Isopropylacetat gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Man erhielt 17,2 g Produkt. Die Ausbeute betrug 66 %.

Beispiel 4:

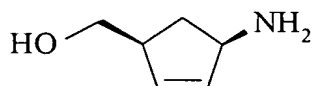
25 Herstellung von (1R,4S)-N-butyryl-1-amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten

34,7 g cis-1-Amino-4-hydroxymethyl-2-cyclopenten-hydrochlorid und 2 g N,N-4-Dimethylaminopyridin wurden in 600 ml Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 52 g Triethylamin zugetropft (5 Min.). Das Gemisch wurde noch 30
30 Min. weitergerührt. Zu der Mischung wurde bei 0 °C eine Lösung von 35,2 g Butyrylchlorid in 60 ml Methylenchlorid während 1 h zudosiert. Das Gemisch wurde noch zwischen 0 bis

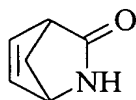
20 °C 1,5 h weitergerührt, dann mit 600 ml Wasser versetzt. Nach Phasentrennung wurde die Wasserphase mit 600 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 3mal mit je 500 ml 10 %iger NaOH gewaschen, dann vollständig eingedampft. Der getrocknete Feststoff wurde in 120 ml Methanol gelöst. Die Lösung wurde mit 5 g K_2CO_3 versetzt und bei Raumtemperatur 2 h weitergerührt. Die anorganischen Salze wurden abfiltriert und mit 20 ml Methanol gespült. Das Filtrat wurde mit 2N HCl neutralisiert. Die Suspension wurde abfiltriert und der Filterkuchen mit 20 ml Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde vollständig eingedampft. Der feste Rückstand wurde getrocknet und in 150 ml Toluol kristallisiert. Man erhielt 28,5 g Titelverbindung. Die Ausbeute betrug 67 %.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten der Formel

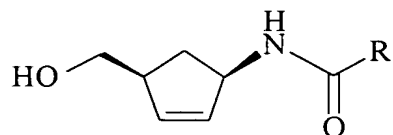
**I**

dadurch gekennzeichnet, dass man (\pm)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on der Formel

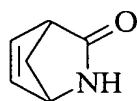
**II**

mit einem Metallborhydrid ins Produkt der Formel I reduziert.

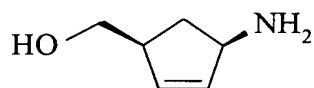
2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung unter Inertgasatmosphäre durchführt.
3. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung bei einer Temperatur von 20 bis 200 °C durchführt.
4. Verfahren nach mindestens einem der Patentansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in einem aprotischen organischen Lösungsmittel durchführt.
5. Verfahren nach Patentanspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als aprotisches organisches Lösungsmittel einen Ether oder Glykolether verwendet.
6. Verfahren zur Herstellung von einem (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopentenderivat der allgemeinen Formel

**III**

worin R C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Aryl oder Aryloxy bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man (±)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on der Formel

**II**

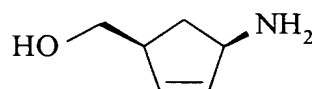
mit einem Metallborhydrid zum (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten der Formel

**I**

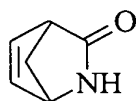
reduziert und letzteres ins Produkt der Formel III acyliert.

Zusammenfassung:

Beschrieben wird ein neues Verfahren zur Herstellung von (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten der Formel

**I**

in dem (±)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on der Formel

**II**

mit einem Metallborhydrid ins Produkt der Formel I reduziert wird.

Basel, 27. November 1997

FREP / Dr. G. Schillinger / jf